

# **Internationale Konsensempfehlungen zur Diagnose von Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (*neuromyelitis optica spectrum disorders - NMOSD*)<sup>1</sup>**

Dean M. Wingerchuk, MD, FRCP(C), Brenda Banwell, MD, FRCP(C), Jeffrey L. Bennett, MD, PhD, Philippe Cabre, MD, William Carroll, MD, Tanuja Chitnis, MD, Jérôme de Seze, MD, Kazuo Fujihara, MD, Benjamin Greenberg, MD, Anu Jacob, MD, Sven Jarius, MD, Marco Lana-Peixoto, MD, Michael Levy, MD, PhD, Jack H. Simon, MD, Silvia Tenembaum, MD, Anthony L. Traboulsee, MD, FRCP(C), Patrick Waters, PhD, Kay E. Wellik, MLS, Brian G. Weinshenker, MD, FRCP(C)

Im Juni 2015 veröffentlichte die Studiengruppe *International Panel for NMO Diagnosis (IPND)* in der von der *American Academy of Neurology* herausgegebenen Zeitschrift *Neurology* überarbeitete Diagnoseempfehlungen für „Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen“ (*neuromyelitis optica spectrum disorders*). Die neue Nomenklatur nutzt die hohe Spezifität des 2004 entdeckten Biomarkers der Antikörper gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (auch NMO-IgG oder AQP4-AK genannt), um eine Vereinheitlichung der traditionellen monophasischen NMO mit modernen NMOSD-Definitionen in weiterer Abgrenzung zur Multiplen Sklerose (MS) vorzunehmen. Das neue erweiterte Krankheitsbild der NMOSD wird in Abhängigkeit des positiven oder negativen Ergebnisses des AQP4-IgG-Tests weiter differenziert. Bei negativem AQP4-Test sind strengere Diagnosekriterien vorgesehen, ebenso wenn keine serologischen Untersuchungen möglich sind.

---

<sup>1</sup> Wingerchuk DM et al, International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, *Neurology* 2015;85;1-13.

## Geschichtlicher Hintergrund

Die Neuromyelitis optica (abgekürzt NMO, auch bekannt unter dem Namen Devic-Syndrom) ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, gekennzeichnet durch eine autoimmun bedingte Demyelinisierung der Nervenummantelungen und der gleichzeitigen Entzündung der Sehnerven und des Rückenmarks. Die NMO galt traditionell als monophasische Erkrankung. Lange blieb die Frage kontrovers, ob sie als eine auf bestimmte Körperbereiche beschränkte Form der Multiplen Sklerose (MS) mit eher ungünstiger Prognose anzusehen sei.

Einen großen Fortschritt stellte die Entdeckung dar, dass die meisten NMO-Patienten im Blutserum nachweisbare NMO-spezifische Antikörper aufweisen, die den Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4-IgG) angreifen. Dadurch wurde die Abgrenzung zur MS und anderen demyelinisierenden Erkrankungen möglich. Die hohe Spezifität des Biomarkers AQP-4-IgG ermöglichte Beobachtungen, die den Formenkreis der NMO erweitert haben. Als der serologische AQP4-IgG-Test erstmals in die umfassend validierten und damals weltweit als maßgeblich angesehenen Diagnoseempfehlungen von 2006 aufgenommen wurde, wurde auch das Krankheitsbild der NMO, das bis dahin als Anforderungen sowohl Myelitis als auch Optikusneuritis vorsah, um die Erscheinungsformen der einseitigen Optikusneuritis und asymptomatischer MRT-Schädigungen erweitert. 2007 wurde dann der Begriff der *NMO spectrum disorders (NMOSD)*, der „Erkrankungen des Formenkreises der NMO“, auch „NMO-Spektrum-Erkrankungen“ genannt, eingeführt. Damit fielen erstmals auch Patienten mit folgenden Charakteristiken unter das Krankheitsbild der NMO:

- 1.) beginnende und unvollkommene Formen der NMO,
- 2.) Schädigungen des Großhirns (*cerebrum*), Zwischenhirns (*diencephalon*) und Stammhirns bei anderweitig typischer NMO,

- 3.) positives AQP4-IgG-Testergebnis bei Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes (SLE), Sjögren-Syndrom (SSJ sowie
- 4.) optikospinale MS, eine in Asien erkannte Sonderform der MS.

Die verbesserte Sensitivität<sup>2</sup> des AQP4-IgG-Tests sowie neue Möglichkeiten, NMO-Schädigungen von MS-Schädigungen zu unterscheiden, haben in der Zwischenzeit nahe gelegt, dass auch Merkmale, die nicht die Sehnerven und das Rückenmark betreffen, in die Diagnoseempfehlungen aufgenommen werden sollten. Der Begriff der NMOSD bedarf darüberhinaus einer eindeutigen Definition, da er in der Literatur unterschiedlich verwendet wird. Weitere ergänzende Aspekte sind die Fragen:

- 1.) Gibt es Unterscheidungsmerkmale für die NMO bei Kindern?
- 2.) Welcher Stellenwert wird dem Begriff der optikospinalen MS zugemessen?
- 3.) Ist eine Definition der monophasischen NMO möglich?

Eine wesentlicher Hintergrund der Bemühungen, NMO von MS zu unterscheiden, liegt in den Implikationen für die Behandlung: Da NMO-Schübe im Vergleich zur MS relativ rasch zu einer schweren Behinderung führen können, gilt es, sie möglichst effektiv zu verhindern. Manche immunmodulatorischen Medikamente, die bei MS eingesetzt werden, entfalten bei der NMO keine Wirkung oder haben sich sogar als schädlich erwiesen. Daher ist eine korrekte und frühe Diagnose dringend erforderlich.

---

<sup>2</sup> Sensitivität: die Fähigkeit, tatsächlich Kranke als krank zu erkennen - im Gegensatz zur Spezifität, der Fähigkeit nicht Kranke als Nicht-Kranke zu erkennen.

## **Das *International Panel for NMO Diagnosis (IPND)***

Die internationale Studiengruppe *IPND* wurde mit der Zielsetzung und dem Auftrag gebildet, die Diagnoseempfehlungen für NMO zu überarbeiten und die oben genannten ergänzenden Aspekte zu klären. Dieser Bericht stellt den Konsens der *IPND* dar.

Die Studiengruppe *IPND* bestand aus 18 Mitgliedern aus neun Ländern unter der Leitung von Dean M. Wingerchuk und Brian Weinshenker und traf sich sieben Mal zwischen Oktober 2011 und November 2013. Es wurden sechs Untergruppen gebildet, die sich mit den Themen der *klinischen Präsentation*, *bildgebenden Verfahren*, *Laboranalysen/Serologie*, *Pädiatrie*, *systemischer Autoimmunität* und dem Sonderfall der *optikospinalen MS* befassten.

Zu Beginn der Arbeiten bestand Konsens über zwei Punkte: Die NMO sollte unter den einzelnen Oberbegriff *NMOSD* gefasst werden, weil Merkmale und Behandlung weitgehend identisch sind und die unvollständigen Ausprägungen der NMO dazu neigen, später die NMO-Kriterien zu erfüllen. Dadurch würde die eingeführte Bezeichnung NMO auch für Formen beibehalten, die weder Optikusneuritis noch Myelitis aufweisen, da diese Syndrome früher oder später bei fast allen Patienten eintreten. Zweitens einigte sich die Studiengruppe darauf, dass die erarbeiteten Diagnoseempfehlungen für *NMOSD* auch für die Fälle definiert werden sollten, in denen das Ergebnis des AQP4-IgG-Tests negativ ausfällt oder ein solcher Test nicht möglich ist.

Ziel der Studiengruppe war es, die neu definierten Kriterien auf Grundlage eines möglichst umfassenden Datenmaterials zu erarbeiten und einen möglichst breiten Konsens herzustellen. Dazu wurden systematische Literaturanalysen durchgeführt und ein elektronisches Zustimmungssystem verwendet. Unter anderem sammelten die Arbeitsgruppen *Klinische Präsentation*

und *Bildgebende Verfahren* alle klinischen Syndrome und MRT-Befunde, die in mehr als einer Publikation mit NMOSD oder AQP4-IgG in Zusammenhang gebracht wurden. Diese wurden in zwei Umfragen den Mitgliedern der IPND zur Bewertung unterbreitet. In zwei weiteren Umfragen wurden die Mitglieder gebeten, eine Diagnose für spezifisch zusammengestellte Fallbeispiele abzugeben. Aus der dadurch gewonnenen Liste von potentiellen Hinweiskriterien wurde eine Rangfolge nach Bedeutung und Zuverlässigkeit der Kriterien gebildet. Die Kriterien für AQP4-AK-positive und -negative Formen wurden getrennt ermittelt. Alle Mitglieder der IPND-Studiengruppe stimmten den erarbeiteten Kriterien zu.

## **Klinische Symptome**

Bei AQP4-positiven Fällen ist eine NMOSD-Diagnose bei Vorliegen mindestens eines von sechs Kernmerkmalen angesagt: Beteiligung von Sehnerven, Rückenmark, Area postrema, Stammhirn, Zwischenhirn und Großhirn. Die Unterscheidung zwischen einer schubförmigen MS und einer NMOSD ist wegen der unterschiedlichen Präsentation der MS-Schübe rein klinisch nicht möglich, doch bestimmte Konstellationen legen das Vorliegen einer NMOSD nahe. Dazu gehören generell schwer ausgeprägte Krankheitsschübe mit schlechter Rückbildungstendenz, beidseitige Sehnervenentzündungen, schnell aufeinanderfolgende Entzündungen des selben Sehnervs, ein komplett ausgeprägtes Rückenmarkssyndrom, besonders in Begleitung von anfallsartigen tonischen Krämpfen. Keines dieser Merkmale ist allerdings isoliert eindeutig kennzeichnend für das Krankheitsbild.

Deutlich strenger und komplizierter sind die diagnostischen Anforderungen, wenn der AQP4-Test negativ verläuft oder nicht durchgeführt werden kann. Mindestens zwei der sechs

Kernmerkmale müssen vorliegen, davon wenigstens eines der drei häufigsten: Sehnerventzündung, transverse Myelitis (zusätzliche Anforderung: langgestreckte Schädigung (LETM) im MRT) oder Area postrema-Syndrom (zusätzliche Anforderung: begleitende medulläre Schädigung im MRT). Die Bestätigung durch unterstützende MRT-Befunde ist in jedem Fall erforderlich. Die zwei erforderlichen Kernmerkmale können im Verlauf eines einzelnen Schubs auftreten, wie die gleichzeitige Sehnerventzündung und akute LETM-Myelitis beim klassischen Devic-Syndrom, oder in mehreren Schüben.

Die vollständige Liste der vorgeschlagenen Diagnosekriterien für NMOSD bei Erwachsenen ist - getrennt nach positivem bzw. negativem AQP4-AK-Status - im Originalartikel als Tabelle 1 abgedruckt.

### **Weitere Schlussfolgerungen**

Erstens muss mindestens ein klinischer Schub vorliegen, um eine NMOSD-Diagnose zu rechtfertigen. Ein AQP4-positives Testergebnis kann jahrelang ohne jegliche Symptome vorliegen. Zweitens kann auch ein NMOSD-kompatibler MRT-Befund ohne Symptome vorliegen. Über die Entwicklung in solchen Fällen ist zu wenig bekannt, als dass eine NMOSD-Diagnose getroffen werden könnte. Drittens ist kein einzelnes klinisches Symptom für sich allein genommen eindeutig kennzeichnend für das Krankheitsbild. Folglich ist das Auftreten eines einzelnen Kernmerkmals bei negativem oder nicht vorliegendem AQP4-Test nicht ausreichend für eine Diagnose.

Viertens dient kein einzelnes Merkmal als Ausschlusskriterium, allerdings zeigen einige von ihnen die Möglichkeit alternativer Diagnosen an und werden daher als Warnhinweis (*red flag*) gekennzeichnet. Vom klinischen Standpunkt aus bestehen die Warnhinweise weniger aus konkreten Erscheinungen als aus dem zeitlichen Ablauf der Erkrankung: eine NMOSD verläuft

fast ausschließlich schubförmig, progrediente Verläufe sind kaum bekannt. Trotzdem kann eine umfassende Untersuchung auf mögliche alternative Erkrankungen zum Schluss kommen, eine NMOSD-Diagnose sei gerechtfertigt, obwohl eine oder mehrere *red flags* vorliegen. Die vollständige Liste der für NMOSD atypischen *red flags* ist im Originalartikel als Tabelle 2 dargestellt.

## **MRT-Bildgebung**

Im MRT des Rückenmarks zeigt sich in der Regel eine mit akuter Myelitis assoziierte Entzündung auf Hals- und Brustwirbelhöhe, die sich über mindestens drei Segmente (*LETM - longitudinally extensive transverse myelitis lesion*) erstreckt, wie sie für MS bei Erwachsenen sehr ungewöhnlich ist. Die Läsionen betreffen typischerweise die zentrale graue Substanz und können im Zusammenhang mit Rückenmarksschwellung, zentraler Hypointensität bei T1-gewichteten Sequenzen und Verstärkung nach Gadoliniumverabreichung stehen. Die Ausdehnung einer zervikalen Läsion in das Stammhirn ist charakteristisch. Die für MS typischen Rückenmarksschädigungen sind dagegen höchstens ein Segment lang und betreffen die periphere weiße Substanz. Allerdings erfüllen 7-14% der anfänglichen und 8% der folgenden Myelitisanfälle auch bei AQP4-positiven Patienten nicht die LETM-Definition der Ausdehnung über mindestens drei Segmente. Aus diesem Grund ist bei Patienten mit kurzen Myelitisschädigungen eine NMOSD als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen. Dabei ist der Zeitpunkt der MRT-Untersuchung zu berücksichtigen. Gelegentlich wird das MRT früh in der Ausprägung der akuten Myelitis durchgeführt oder aber in der Remissionsphase, in der sich eine langgestreckte Schädigung in mehrere kürzere Fragmente aufteilen kann. Im Verlauf von Sehnervenentzündungen kann die

Signalverstärkung im Sehnerv durch fettunterdrückte, T2-gewichtete Orbitalsequenzen mit Gadolinium als Kontrastmittel identifiziert werden. Die Beteiligung beider Sehnerven, ein Überwiegen des hinteren Nervs, besonders bei Ausdehnung in das optische Chiasma oder ausgedehnte Schädigungen des Sehnervs über die Hälfte seiner Länge, weisen alle auf NMOSD hin.

Ein normales oder lediglich nicht-spezifische Schädigungen der weißen Substanz aufweisendes Hirn-MRT gilt als zentraler Hinweis auf NMOSD in Abgrenzung zur MS. Fast zwei Drittel der Teilnehmer in langfristigen Studien prägten asymptotische Schädigungen der weißen Substanz aus, nicht weniger als 16% davon erfüllen die *Barkhof*-Kriterien für MS. Die Identifikation von MS-kompatiblen Schädigungen der weißen Substanz im Gehirn schließt daher eine NMOSD nicht aus, wird aber als *red flag* angesehen. Die Berücksichtigung der quantitativen Eigenschaften der Gehirnläsionen kann dabei behilflich sein, NMOSD von MS zu unterscheiden. So weisen mindestens 7% der Fälle Muster auf, die für NMOSD typisch sind. Obwohl sie nicht als krankheitskennzeichnend angesehen werden können, so sind sie doch für eine MS sehr ungewöhnlich. Dazu gehören Schädigungen der dorsalen Medulla/Area postrema und der periependymalen Bereiche des Hirnstamms, Zwischenhirns oder lange Läsionen, die sich über weite Strecken des Corpus callosum oder der Pyramidenbahn ausdehnen. Andere Läsionsmuster im MRT wiederum sind typisch für eine MS und kommen bei NMOSD nur selten vor, zum Beispiel periventrikuläre Läsionen mit senkrechter Ausrichtung (*Dawson fingers*).



## **Laboranalysen/Serologie: Anmerkungen zu den AQP4-Antikörper-Tests und anderen Laboruntersuchungen**

Mittlerweile stehen AQP4-Testverfahren zur Verfügung, die eine bessere diagnostische Sensitivität (die Fähigkeit, Kranke als solche zu erkennen) bieten, ohne dadurch an Spezifität (die Fähigkeit, Nicht-Kranke zu erkennen) einzubüßen. Zahlreiche Vergleichsstudien legen eine höhere Sensitivität und Spezifität zellbasierter Verfahren nahe, da sie den Nachweis der Antikörper optimieren. Doch zellbasierte Assays sind noch nicht allgemein verfügbar. Indirekte Immunfluoreszenzassays und ELISA haben eine geringere Sensitivität und liefern gelegentlich falsche positive, häufig bei niedrigem Titer. Bei Verwendung dieser Assays – besonders bei ELISA-Positiven bei niedrigem Titer und weniger gängigen NMOSD-Symptomen sowie in anderen Situationen, bei denen eine alternative Diagnose möglich erscheint – empfiehlt die Studiengruppe die Durchführung eines zweiten Tests zur Bestätigung, am besten mit einem oder mehreren anderen Assay-Verfahren.

Patienten mit NMOSD-Symptomen, die aber trotz Verwendung der besten verfügbaren Assays keine erkennbaren AQP4-AK aufweisen oder für die keine Tests verfügbar sind, stellen gelegentlich eine diagnostische Herausforderung dar. Patienten, die unter einer monophasischen Form von NMOSD leiden, scheinen tendenziell eher negative Testergebnisse aufzuweisen als Patienten mit etabliertem wiederkehrendem Krankheitsverlauf. Eine Minderheit von Patienten mit klinischen NMOSD-Symptomen, die meisten von Ihnen AQP4-AK-negativ, weisen im Blutserum Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) auf. Die betreffenden Patienten sind im Schnitt jünger, weniger häufig weiblich und haben eine geringere Rückfallquote. Das kann auf einen anderen Krankheitsursprung bei dieser Gruppe seronegativer

Patienten hinweisen, allerdings bleibt unklar, welche Rolle die MOG-AK dabei spielen.

Gelegentlich erweisen sich AQP4-negativ getestete Patienten im Nachhinein als seropositiv. Dafür mag es technische Gründe geben, aber in einigen Fällen steigt der Antikörpergehalt nach Rückfällen oder fällt nach der Therapie mit Immunsuppressiva ab. Daher kann eine Wiederholung des AQP4-AK-Tests vor dem Beginn einer Behandlung durch Plasmaaustausch oder Immunsuppressiva sinnvoll sein.

### **Andere Laborwerte**

Das Fehlen von oligoklonalen Banden im Liquor wird von der Studiengruppe als Hinweis auf NMOSD angesehen, ihr Vorhandensein wird als Warnhinweis gewertet. Pleozytose oder Vorliegen von Neutrophilen oder Eosinophilen im Liquor sind besonders nützlich bei der Unterscheidung zwischen NMOSD und MS. Das Vorhandensein von saurem Gliafaserprotein im Liquor ist ein ebenfalls potentiell interessanter Biomarker, der aber nur wenige Tage oder Wochen nach einem Anfall erhöht bleibt.

## **Ergänzende Aspekte:**

### **1.) NMOSD bei Kindern**

Die Diagnosekriterien für NMOSD bei Kindern entsprechen weitgehend denen für Erwachsene, mit einigen Unterschieden und Vorbehalten. Speziell das Vorliegen einer längsgestreckten Schädigung im MRT (*LETM*) ist ein möglicherweise weniger eindeutiger Hinweis auf NMOSD als dies bei Erwachsenen der Fall ist. Rund 15% der Kinder mit MS können bei einem Rückfall eine längsgestreckte Schädigung aufweisen; die längsgestreckte *LETM*-Schädigung kann auch eine monophasische ADEM begleiten, wobei der NMOSD-

Antikörper AQP4-IgG bei Kindern mit monophasischer ADEM nur selten feststellbar ist. Das Vorhandensein von AQP4-AK bei Kindern mit monophasischer ADEM favorisiert eine NMOSD-Diagnose, allerdings sind weitere Untersuchungen zur Bestätigung des NMOSD-Risikos erforderlich.

Besonders bei seronegativen Kindern, die ADEM-verwandte Symptome einschließlich Sehnervenentzündung und LETM aufweisen, kann die Beobachtung der Längenausbreitung der Schädigung über Zeit und ein erneuter Test auf AQP4-AK für eine verlässliche Diagnose erforderlich sein.

## **2.) Monophasische NMOSD**

Etwa 5-10% der NMOSD-Fälle verlaufen in einem einzigen Schub, ohne Rückfall. Das Auftreten eines weiteren Schubes führte vor nicht allzu langer Zeit noch typischerweise zur Revision der NMO-Diagnose und deren Umwandlung in MS.

Auch heute ist die optimale Definition der monophasischen NMOSD noch nicht gefunden. Es bleibt unklar, ob das Auftreten einer beidseitigen Sehnervenentzündung zusammen mit der Myelitis beim ersten Schub als Hinweis zur Unterscheidung dieser Fälle von der häufigeren NMOSD mit mehreren Schüben dienen kann.

Es gibt keine einhellige Übereinstimmung darüber, wie viel Zeit nach einem Schub vergehen muss, damit die monophasische Diagnose mit Verlässlichkeit angenommen werden kann.

Obwohl das Rückfallrisiko innerhalb eines Jahres bei AQP4-AK-positiven Fällen bei fast zwei Dritteln liegt, so sind andererseits auch Fälle nachgewiesen, bei denen der Folgeanfall erst nach über einem Jahrzehnt aufgetreten ist.

Die vorliegenden Studien zeigen, dass die monophasische NMOSD anscheinend

- eine ausgeglichenerere Geschlechterverteilung,
- ein jüngeres Alter bei Erstanfall,
- eine Neigung zur beidseitigen Entzündung der Sehnerven,
- ein weniger häufiges gleichzeitiges Auftreten von anderen Autoimmunerkrankungen sowie
- einen geringeren Anteil an AQP4-positiven Patienten als die Rückfall-NMOSD aufweist.

Ein Teil der Fälle weist dafür andere Antikörper im Serum auf, zum Beispiel MOG-IgG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper).

Die Studiengruppe geht daher davon aus, dass die monophasische NMOSD ein erkennbar eigenständiges Krankheitsbild darstellt. Die Voraussagekriterien für eine langfristig monophasisch bleibende Krankheitsentwicklung sind allerdings gegenwärtig nicht zuverlässig definierbar. Die Studiengruppe empfiehlt daher bei seronegativen Patienten einen mindestens fünfjährigen rückfallfreien Zeitraum abzuwarten, bevor die Diagnose der monophasischen Entwicklung angenommen werden kann. Für seropositive Patienten gilt das Rückfallrisiko dagegen unbeschränkt.

### **3.) Systemische Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang mit NMOSD**

Das Vorliegen von Erkrankungen von systemischem Lupus erythematodes (SLE), Sjögren-Syndrom (SS) oder Myasthenia gravis kann bei AQP4-AK-positiven Fällen mit einer NMOSD-Diagnose koexistieren und bestätigt vielmehr die Zuverlässigkeit dieser Diagnose. Die zugrundeliegenden Anzeichen und Symptome des zentralen Nervensystems stehen mit größerer Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit der NMOSD, als dass sie eine Komplikation der SLE oder SS sind.

#### **4.) Biopsie/Autopsie**

Die Möglichkeit der serologischen Untersuchung auf AQP4-Antikörper macht meist eine Biopsie oder Autopsie bei seropositiven Fällen überflüssig. Die Studiengruppe empfiehlt daher im Allgemeinen keine Entnahme von Gewebeproben aus dem zentralen Nervensystem, bestätigt aber, dass sie in atypischen Fällen dazu beitragen kann, eine NMOSD-Diagnose zu erhärten und konkurrierende Diagnosen auszuschließen.

#### **5.) Optikospinale MS**

Die Bezeichnung „optikospinale Multiple Sklerose“ wurde in Asien eingeführt, um eine rezidivierende Erkrankung zu bezeichnen, die sich von der konventionellen Multiplen Sklerose durch selektiven Angriff auf die Sehnerven und das Rückenmark unterschied. Zum Zeitpunkt der Einführung der Bezeichnung galten wiederholte Krankheitsschübe als inkompatibel mit einer NMO. Durch die Aktualisierung der Kriterien für die NMO-Diagnose – so die Studiengruppe – bleibt die Bezeichnung „optikospinale MS“ ein historisch wichtiger, aber mittlerweile überkommener Begriff, besonders wenn es gilt, NMO von MS zu unterscheiden, um die richtige Behandlungsform zu finden.

#### **Fazit**

Die hohe Spezifität des Biomarkers AQP4-AK wurde genutzt, um den Formenkreis der NMO weiter auszuweiten. Die traditionelle Definition der NMO wurde dadurch mit den modernen NMOSD-Definitionen vereinigt. Bei AQP4-AK-positivem Status ist eine NMOSD-Diagnose nun bei Beteiligung jeder Region des zentralen Nervensystems möglich, aber auch, wenn nur eine einzige Region betroffen ist, wie bei der wiederkehrenden transversen Myelitis. Daher ist die Diagnose nun erstmals auch möglich, wenn kein Sehnerv oder kein Rückenmark betroffen ist.

Die Studiengruppe ist aus folgenden Gründen zu diesen Schlussfolgerungen gelangt:

- 1.) Es gibt keine wesentlichen erkennbaren biologischen Unterschiede zwischen Fällen von NMO und NMOSD bei AQP4-AK-positiven Patienten.
- 2.) Begrenzte Syndrome außerhalb der Sehnerven und des Rückenmarks entwickeln sich im weiteren Krankheitsverlauf häufig zur konventionellen NMO bei AQP4-AK-positiven Patienten.
- 3.) Die gegenwärtigen Behandlungsstrategien für NMO und NMOSD sind identisch, unabhängig vom AQP4-AK-Status.

Ist der AQP4-AK-Status negativ, so sind strengere Kriterien anzulegen: es muss mindestens eines der häufigsten drei klinischen Kennzeichen einer seropositiven NMOSD vorliegen, nämlich Sehnerventzündung, transverse Myelitis mit langgestreckter Schädigung (*LETM*) oder ein Area-postrema-Syndrom begleitet von MRT-Schädigungen.

Ein Vorteil der neuen NMOSD-Definition der Studiengruppe IPND liegt im Erleichtern einer früheren und genaueren Diagnose, indem etwa Fälle früh erkannt werden, die zuvor als idiopathische transverse Myelitis, idiopathische Optikusneuritis oder atypische Multiple Sklerose eingestuft und entsprechend behandelt worden wären. Für diese Patienten kann nun von Anbeginn eine immuntherapeutische Behandlung gewählt werden, die das Ziel hat, weitere Schübe und damit neurologische Funktionsstörungen frühzeitig zu verhindern.

Die Empfehlungen beabsichtigen auch eine größere Spezifität bei der Unterscheidung der NMOSD, sowohl AQP4-AK-positiv als auch -negativ, von der MS zu bieten. Dies ist besonders wichtig, weil aktuelle Studien darauf hinweisen, dass sich die Behandlung der NMOSD von der immunmodulatorischen

Behandlung der MS unterscheidet. So zeigen Medikamente wie Interferon- $\beta$ , Natalizumab und Fingolimod bei der NMOSD keine überzeugende Wirkung oder sind sogar schädlich. Die Therapie der NMOSD erfolgt stattdessen mit Medikamenten wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Rituximab.

Durch die Vereinheitlichung des Krankheitsbildes und der verwendeten Terminologie wird auch erhofft, die Forschung über die NMOSD durch eine bessere Vergleichbarkeit von Fallstudien zu erleichtern. Besonders für den AQP4-AK-negativen Anteil sind jedoch weitere detaillierte Beschreibungen der klinischen, labortechnischen und über bildgebende Verfahren gewonnenen Erkenntnisse nötig, um diese in sich sehr heterogene Fallgruppe besser zu charakterisieren.

Viele Erkenntnisse und Beobachtungen, die zur Ausarbeitung der Empfehlungen der IPND verwendet wurden, stammen aus kleinen Fallserien und klinischen Erfahrungen spezialisierter Zentren, da oft keine Studien mit großen Fallzahlen vorliegen. Die Studiengruppe empfiehlt daher die Durchführung von groß angelegten Validierungs- und Bewertungsstudien zur Bestätigung/Widerlegung und weiteren Verfeinerung der vorliegenden Empfehlungen mit folgenden Zielsetzungen:

- 1.) systematische Anwendung der Empfehlungen auf NMOSD-Fälle zur Überprüfung, ob die Diagnose bestätigt wird;
- 2.) Validierung des Zusammenhangs mit MOG-IgG im Blutserum und einer möglichen betreffenden Immunpathogenese ;
- 3.) Identifizierung von klinischen Umständen, in denen falsche negative und falsche positive der AQP4-AK-Tests häufig auftreten;

- 4.) Validierung der Definitionen, die eine monophasische bzw. rezidivierende Entwicklung voraussagen, zur besseren Unterscheidung dieser beiden Unterformen;
- 5.) weitere Erforschung der Immunpathologie der NMOSD, um eventuell nicht erkannte Abweichungen, besonders bei AQP4-AK-negativen Fällen, frühzeitig identifizieren zu können.